

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Савченко Ренаты Ренатовны

по теме «Роль генов *ADAMTS1* и *THBS1* в радиационно-индуцированном ответе соматических клеток человека на повреждение ДНК»

по специальности 1.5.7 – Генетика

Диссертационное исследование Савченко Р.Р. посвящено актуальной проблеме генетической обусловленности индивидуальной радиочувствительности человека. В этой связи долгое время проводился поиск среди генов, вовлеченных в репарацию ДНК, метаболизм ксенобиотиков и антиоксидантную защиту. Однако результаты исследований дифференциальной экспрессии генов и GWAS указывают на возможную значимость генов внеклеточного матрикса, в частности, *ADAMTS1* и *THBS1*. Диссертационное исследование Р.Р. Савченко сфокусировано на изучении влияния дифференциальной экспрессии данных генов на эффективность репарации повреждений ДНК, индуцированных действием радиации и поэтому имеет большое фундаментальное и практическое значение для современной генетики человека.

В ходе работы были впервые созданы клеточные линии HeLa с дифференциальной экспрессией генов *ADAMTS1* и *THBS1*: с нокаутом, сверхэкспрессией, восстановленной экспрессией. Данные линии подвергались облучению в диапазоне высоких доз. Радиационные эффекты оценивались с помощью анализа выживаемости клеток, микроядерного теста и учета фокусов белков репарации. С помощью экспрессионных микрочипов SurePrint G3 Human Gene Expression v2 8×60K (Agilent Technologies, США) были выявлены гены, транскрипционная активность которых изменяется вследствие нокаута *ADAMTS1* и *THBS1* в необлученных соматических клетках человека и после воздействия радиации.

Проведение исследования в модельных системах позволило установить, что нокаут *ADAMTS1* и *THBS1* влияет на жизнеспособность клеток, частоту радиационно-индуцированных микроядер и уровень экспрессии многих других генов, в том числе связанных с клеточным ответом на облучение (*PRKDC*, *XRCC5*, *XRCC6*, *RFC3*, *GAGE7*, *LIF*, *SEPP1*, *POPDC3*, *POU3F2*, *DLG5*, *LXN*, *SMIM3*, *ALPK2*). Показано, что гены, изменяющие уровень экспрессии на фоне нокаута *ADAMTS1* и *THBS1*, имеют значимые функциональные связи на уровне белков с генами, вовлеченными в репарацию ДНК, контроль клеточного цикла, апоптоз и сигнальный путь TGFβ.

Созданные модельные системы обладают потенциалом к использованию в дальнейших исследованиях клеточных и молекулярных механизмов формирования радиочувствительности. Показано, что *ADAMTS1* и *THBS1* имеют ограниченную информативность в качестве экспрессионных маркеров индивидуальной радиочувствительности, однако данные гены могут представлять интерес с точки зрения разработки таргетных молекулярных ингибиторов для повышения радиочувствительности опухолевых клеток.

Автореферат ясно и полно отражает результаты диссертационной работы. Исследование выполнено на высоком методическом уровне, для обработки и интерпретации данных использованы современные статистические и биоинформатические подходы.

Результаты исследования опубликованы в российских научных журналах, рекомендованных ВАК. Представленные автором данные вносят большой вклад в изучение вопроса генетических основ радиочувствительности соматических клеток человека.

Диссертация Савченко Р.Р. представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержатся новые теоретические достижения и обобщения, а также важные научно-практические результаты в области современной радиационной генетики и медицины. Принципиальных замечаний по оформлению автореферата диссертации нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Савченко Ренаты Ренатовны по теме «Роль генов *ADAMTS1* и *THBS1* в радиационно-индуцированном ответе соматических клеток человека на повреждение ДНК», соответствует отвечает критериям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции с изменениями утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 N 723, от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, с изм., внесенными Решением Верховного Суда РФ от 21.04.2014 N АКПИ14-115, Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор Савченко Р.Р. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – генетика (биологические науки).

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе Диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

доктор биологических наук (03.02.07- генетика), доцент

Минина Варвара Ивановна

e-mail: vminina@mail.ru

 "до" ноября 2022 г.

Подпись Мининой Варвары Ивановны заверяю:

Ученый секретарь КемГУ,

Баннова Е.А.



 "до" ноября 2022 г.

Сведения о составителе отзыва

Минина Варвара Ивановна

Должность: Заведующий кафедрой генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кемеровский государственный университет"

Адрес организации: 650000, Кемеровская область - Кузбасс, город Кемерово, улица Красная, дом 6

сайт организации: <https://kemsu.ru>

телефон: +7 (3842) 58-38-85

e-mail организации: rector@kemsu.ru